Z. Epileptol. 2019 · 32:359–366
https://doi.org/10.1007/s10309-019-00293-9
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

Korrespondenzadresse
STIFTUNG MICHAEL
Alsstraße 12, 53227 Bonn
Tel.: +49-(0)228-94554540
Fax: +49-(0)228-94554542
E-Mail: post@stiftung-michael.de
Homepage: www.stiftung-michael.de
Redaktion Mitteilungen Stiftung Michael:
Dr. Hans Holthausen (V. i. S. d. P.)
Nendlberg 1b, 83134 Prutting

Rückblick auf die Verleihung des Michael-Preises auf dem 33. Internationalen Epilepsy Congress in Bangkok (23.6.–26.06.2019)

Die Verleihung fand wieder, fast schon traditionell, am Nachmittag des Eröffnungstages statt. Wie in den „Mitteilungen der Stiftung Michael" in der Ausgabe II 2019 der ZEPI ausführlich dargestellt, war der Preis diesmal an 2 Preisträger verliehen worden: an Dr. Stéphanie Baulac aus Paris und an Dr. Birgit Frauscher, Montreal – an erstere für ihre herausragenden Beiträge auf dem Gebiet der Genetik in der Epileptologie – an Dr. Frauscher für ihre exzellenten Untersuchungen über die Mediation epileptiformer Aktivitäten im Schlaf durch langsame Wellen und über die Abgrenzung von pathologischen von normalen Oszillationen und für die Publikation eines Atlas mit der Darstellung normaler intrakranieller Hirnaktivitäten.

Beide Preisträgerinnen hatten jeweils 15 Minuten Zeit ihre Forschungsfelder kurz und prägnant darzustellen – anschließend nach den beiden Vorträgen war dann noch Gelegenheit zur Diskussion mit den Teilnehmern des Preisverleihungssymposiums.

Stéphanie Baulac

hat für ihren Vortrag den Titel: *Navigation from germline to somatic mutations in the mTOR pathway landscape* gewählt,

Birgit Frauscher

den Titel: *Sleep, oscillations, and background EEG in human focal epilepsy.*

Im Anschluss an die Sitzung sind dann beide Preisträgerinnen auf einem Empfang im Kreis der „Michael-Family" willkommen geheißen worden.

Wie o. a. sind die Preisträgerinnen in der Ausgabe II 2019 der ZEPI ausführlich vorgestellt worden und die Begründungen für die Verleihung des Preises durch die Jury ist in übersetzter Form wiedergegeben worden. (s. a. „Michael Preis 2019" auf der Website der Stiftung!)

Eine *Neuerung* ist die auf Bitte der Stiftung Michael von den Preisträgern/Preisträgerinnen zu verfassende eigene Beschreibung ihrer Forschungstätigkeiten und des Umfeldes, in welchem es stattfindet.

Nebenstehend die Kurzdarstellungen des oben Erwähnten durch die beiden Preisträgerinnen.



© Stiftung Michael

▲ Stéphanie Baulac (*links*) und Birgit Frauscher (*rechts*) – die beiden glücklichen Gewinnerinnen des Michael Preises


© Stiftung Michael

▲ Die beiden Preisträgerinnen, Agatha Bühler, Peter Wolf und zwei Vertreter der Fa. UCB (Sponsor des Preises)

Stéphanie Baulac – Michael Prize 2019

Dr. Baulac was awarded with the 2019 Michael Prize to acknowledge her work on the genetics of focal epilepsies with malformations of cortical development (MCD) and on functional studies to unveil their underlying pathogenic mechanisms.

In 2013, her team contributed to the identification of a novel epilepsy gene, DEPDC5, which is to date recognized as the most frequently mutated gene in familial focal epilepsies (Ishida et al., 2013). DEPDC5, as opposed to many other epilepsy genes, does not encode an ion channel, but a repressor of the mechanistic target of rapamycin (mTOR) signaling pathway, a master regulator of cell physiology regulating growth, proliferation and protein synthesis. Mutations in DEPDC5 have emerged as a major cause in a broad spectrum of focal epilepsies ranging from nonlesional focal epilepsies to severe forms associated with an MCD, in particular focal cortical dysplasia (FCD). FCDs are the cause of drug-resistant childhood-onset epilepsy and their treatment often require neurosurgery to control seizures. Pathologically-relevant brain tissues obtained from epilepsy surgery offers unique opportunities for research purposes. Why only a subset of patients among families with DEPDC5 mutations develops FCD, while other affected family members have apparently nonlesional epilepsy, led us to postulate the occurrence of Knudson's two-hit mechanism where a somatic second mutation, arising during brain development triggers a focal malformation.

To pursue the hypothesis that a somatic second-hit mutation may be responsible for the dysplastic lesion, we performed conventional Sanger sequencing of DEPDC5 in the DNA extracted from a formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) resected brain tissue. We identified a brain-only mutation in DEPDC5 in addition to the germline mutation which segregated in the family. However, we were not able to assess the mosaic levels of the somatic mutation, neither to confirm it is located on trans position from the germline mutation (and thus prove a biallelic inactivation) due to the low quality of FFPE-extracted DNA (Baulac et al., 2015).

Lately, we provided the proof of concept, from postoperative human tissue, that a biallelic two-hit – brain somatic and germline – mutational mechanism in DEPDC5 causes focal epilepsy with FCD. We were able to definitively prove the existence of a somatic second-hit DEPDC5 mutation in a patient with an FCD and a DEPDC5 germline mutation by demonstrating the DEPDC5 somatic mutation was in trans configuration to the germline. We further discovered a mutation gradient with a higher brain mosaicism rate in the epileptogenic seizure-onset zone than in the surrounding epileptogenic zone. We also confirmed that the DEPDC5 mutations caused mTORC1 hyperactivation in enlarged NeuN+ neurons present in the resected brain specimen (Ribierre et al., 2018).

Subsequently, we demonstrated that biallelic inactivation in a Depdc5 brain somatic knockout mouse model, accurately recapitulates the human condition. We reported the generation of focal malformations displaying neuropathological hallmarks of FCDs (cortical dyslamination, dysmorphic neurons), as well as spontaneous seizures followed by SUDEP-like events. We further unveil a key role of Depdc5 in shaping dendrite and spine morphology of excitatory neurons. This mouse model therefore serves as a valuable novel functional platform for future clinical research directed towards the development of drugs acting on the mTOR pathway.

Overall, her studies have important implications for patients and their families, offering the possibility of genetic testing. Nowadays, DEPDC5 is routinely screened in clinical diagnostic centers. This work also emphasizes promising therapeutic avenues for treating refractory focal epilepsies with mTOR-targeting molecules. Indeed, FCD-related epilepsies remain difficult to treat. While the standard treatment is surgical resection of the epileptogenic zone, only 30–50 % of these patients will properly manage their seizures following surgery, while others are not operated because of surgical inaccessibility. There is therefore an urgent need for new medical therapies.

Birgit Frauscher – Michael Prize 2019

Dr. Frauscher's research awarded with the Michael Prize 2019 focused on the study of the important interactions between epileptic activity and sleep as well as the development of normative values in the awake and sleeping human brain. For her research, she exploited the method of stereo-electroencephalography which offers the unique opportunity to directly record neuronal activity in humans. In the work „Facilitation of epileptic activity during sleep is mediated by high amplitude slow waves", Dr. Frauscher and colleagues challenged the paradigm that it is non-rapid eye movement (NREM) sleep itself, which activates epileptic activity during sleep, but that it is in fact specific transients present during, the so-called *sleep slow oscillations* which activate epileptic activity. In physiological conditions, sleep slow oscillations are known to orchestrate sleep rhythms. The research team found that epileptic activity is enhanced during these oscillations. Furthermore, they found that pathological high-frequency oscillations, which are a novel marker of the epileptic focus show a specific coupling to these slow oscillations. This is important, as high-frequency oscillations are not only pathological in nature, but they occur also in physiological conditions. So far, the two entities could not be sufficiently separated. We showed that the coupling to slow waves might in fact contribute to do so. Interestingly, the timing of the coupling was suggestive of synchronization rather than hyperexcitability as underlying mechanism for the activation of epileptic activity during sleep (Frauscher B. et al., Brain 2015). A continuation of this research direction confirmed these first findings in a large cohort of 45 patients (von Ellenrieder et al., Epilepsia 2016). Moreover, the authors were able to show distinct sleep-homeostatic properties of physiological versus pathological high-frequency oscillations (von Ellenrieder et al., NeuroImage Clin 2017). In contrast, episodes with highest desynchronization as present during REM sleep with rapid eye movements had lowest rates of epileptic activity (Frauscher et al., Epilepsia 2016).

Research into sleep and epilepsy demonstrated further that presence of sleep spindles, one of the main characteristics of NREM sleep stage N2 is a sign of physiology as shown in the example of the hippocampus. In the work „Interictal Hippocampal Spiking Influences the Occurrence of Hippocampal Sleep Spindles", Frauscher and colleagues showed that hippocam-

pal sleep spindles are a physiological phenomenon which rate is reduced in temporal lobe epilepsy and which rate is dependent on interictal spiking (Frauscher et al., Sleep 2016). Whether reduced hippocampal spindle rates cause memory problems in temporal lobe epilepsy is an open question.

The most recent line of research established normative values during wakefulness and sleep in the intracranial EEG („Atlas of the normal intracranial electroencephalogram: neurophysiological awake activity in different cortical areas"). This work presents the first atlas on physiological intracranial EEG activity across the different states of vigilance and for normal versus high frequencies (Frauscher B. et al., Brain 2018; Frauscher B. et al., Ann Neurol 2018; von Ellenrieder et al., 2019 under review). This research demonstrated region-dependent variability in EEG activity across the different states of vigilance using quantitative EEG measures. It further showed that deep-seated brain structures show spectral peaks which differ from the baseline EEG. Finally, it shows that there is a huge heterogeneity in rates of high-frequency oscillations, which can reach high values in primary eloquent cortical areas. These baseline values will be of great importance to better disentangle between physiological and pathological brain activity.

The conducted work contributed to the understanding of the interactions between sleep and epilepsy investigating sleep microstructure elements and to create an atlas of physiological brain activity. The findings of the enhancing and suppressing mechanisms of the different sleep microstructural elements might open the avenue to interesting new developments for drugs for patients with epilepsy. The development of an atlas of normal physiological intracranial EEG activity can be exploited to differentiate normal from pathological brain activity, which is a novel approach that has never been utilized in the context of intracranial EEG before. Moreover, data can be used as direct measurements for validation of the various non-invasive mapping procedures. The results of this work are directly translatable to clinical practice, and they might be extremely valuable for improving surgical treatment options for the 30 % of patients with drug-resistant epilepsy, as they have potential to better delineate the epileptic focus and to develop better non-invasive evaluation methods being able to avoid the use of intracranial electrodes in a subgroup of patients (currently approximately 20 % of patients undergoing subsequent epilepsy surgery need intracranial EEG evaluation).

Der Sibylle-Ried-Preis, welcher alle 2 Jahre vergeben wird, ist in diesem Jahr dem *epilepsie-bundes-elternverband e. V. (e. b. e.)*, verliehen worden.

nachfolgend die

Laudatio anlässlich der Vergabe des Sibylle-Ried-Preises 2019 an den epilepsie-bundes-elternverband e. V. (e. b. e.) – Vertretung durch Frau Susanne Fey –

Es ist nun bald 20 Jahre her, dass Sibylle Ried am 14. Juni 2000 viel zu früh im 44. Lebensjahr in Innsbruck, wo sie einen Lehrauftrag an der dortigen Universität hatte, an einer Lungenembolie verstorben ist. Es gibt weltweit nur sehr wenige Ärzte, die sich so für die Interessen nicht nur ihrer eigenen Patienten, sondern aller Menschen mit Epilepsie eingesetzt haben. Sibylle Ried ging diesbezüglich unter anderem auch sehr großzügig mit ihrer privaten Telefonnummer um, und ich kann mich an kaum eine Visite mit ihr erinnern, bei der nicht mindestens einmal ihr Handy klingelte und ein Patient oder Angehöriger einen Rat von ihr wollte. Von ihrem entsprechenden Engagement zeugen nicht zuletzt auch ihre vielfältigen entsprechenden Publikationen [1–6] inklusive dem Modularen Schulungsprogramm Epilepsie für Patienten MOSES [7], dessen Evaluation 2001 mit dem ersten Preis ausgezeichnet wurde und Anregung für die 2007 und 2017 ebenfalls ausgezeichneten Programme famoses und PEPE war.

Jetzt wird der von einem von uns (GK) inaugurierte, inzwischen an die Stiftung Michael angebundene und mit 2500 Euro dotierte Sibylle-Ried-Preis zum zehnten Mal vergeben. Das Preisgeld wird üblicherweise durch Zinserträge der Sibylle-Ried-Zustiftung bei der Stiftung Michael generiert, was derzeit wie auch in den vergangenen Jahren aufgrund des für alle Stiftungen sehr problematischen niedrigen Zinsniveaus einer Ergänzung bedarf. Zu dem Stiftungsvermögen haben neben verschiedenen Pharmafirmen und der frühere Blackwell Wissenschafts-Verlag (der „Haus"-Verlag von Sibylle Ried), die Familie Ried und andere Privatpersonen sowie die Stiftung Michael beigetragen. Der Preis wird alle zwei Jahre anlässlich der gemeinsamen Jahrestagungen der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und Schweizerischen Epilepsie-Liga vergeben und richtet sich an alle Berufsgruppen und alle Formen von Publikationen, dokumentierten Aktivitäten und Methoden im deutschsprachigen Raum, deren Ziel eine Verbesserung der Betreuung von Menschen mit Epilepsie und ihrer Lebensbedingungen ist. Die bisherigen Preisträger und Projekte sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet:

Tab. 1 Bisherige Empfänger des Sibylle-Ried-Preises:

Jahr		Ausgezeichnete Personen bzw. Projekte
9.	2017	Bernd **Huber** für das Schulungsprogramm PEPE (Psycho-Edukatives Programm Epilepsie für Menschen mit Lern- oder geistigen, gegebenenfalls auch zusätzlichen körperlichen Behinderungen)
8.	2015	Marion **Witt** und Hans **König** für das Theaterstück „Steile Welle". Ein Solotheaterstück über Fallsucht und Sehnsucht mit Schauspiel, Objektspiel und Musik
7.	2013	Kristin **Fahrtmann** für den eingetragenen Verein Youth on the Move Germany e. V. (DVD-Video „Es gibt nur ein Ich und im Ich verweilt meine Seele")
6.	2011	Gerd **Heinen** und Silke **Kirschning**, Berlin („Bei Tim wird alles anders"; verschiedene Medien) sowie Mechthild **Katzorke** und Volker **Schöwerling**, Berlin („Epilepsie leben – Epilepsie verstehen" und andere Videoproduktionen)
5.	2009	Susanne **Rudolph** und ihr Autorenteam, Ulm (Buch „Ein beinahe fast normales Leben. Junge Menschen mit Epilepsie erzählen aus ihrem Alltag mit Epilepsie")
4.	2007	Susanne **Rinnert** und Projektteam (FAMOSES – Modulares Schulungsprogramm Epilepsie für Familien)
3.	2005	Hansjörg und Hans-Martin **Schneble** (Deutsches Epilepsiemuseum Kork), Kehl-Kork
2.	2003	Selbsthilfezeitschrift „**einfälle**", Berlin
1.	2001	Margarete **Pfäfflin** und Theodor W. **May**, Bethel-Bielefeld (Evaluation des Modularen Schulungsprogramms für Menschen mit Epilepsie [MOSES])



Abb. 1 ▲ Website des e. b. e. (Bildquelle: https://www.epilepsie-elternverband.de/home/)

Wir freuen uns sehr, Ihnen Frau Fey für ihr Team des epilepsie-bundes-elternverbandes e. V. (e. b. e.) als Empfängerin des Sibylle Ried Preises 2019 für den umfangreichen, multimedialen Beitrag zur Stärkung der Kompetenz von Eltern mit epilepsiekranken Kindern vorstellen zu dürfen (**Abb. 1**).

Frau Susanne Fey wurde 1960 in der Kölner Altstadt geboren. Sie ist Diplomchemikerin, Mutter zweier Kinder und dreifache Großmutter und wohnt seit 1986 in Wuppertal. Der jüngere, 1986 geborene Sohn Harald erkrankte mit 14 Jahren an einer Epilepsie mit nicht bewusst erlebten (komplexen) fokalen, teilweise auch mit Ausweitung zu (sekundär generalisierten) bilateral tonisch-klonischen Anfällen. Er blieb bis zu seinem Tod mit nur 21 Jahren im Oktober 2007 an einem wahrscheinlichen SUDEP-Syndrom therapieresistent; eine Ursache seiner Epilepsie konnte nicht gefunden werden.

Seit 2001 engagiert sich Frau Fey in der Selbsthilfe, zunächst als Internetbeauftragte für den Landesverband Epilepsie Bayern e. V. und dessen Zeitschrift „epi-Kurier" [8]. Im Oktober 2001 war sie eines der Gründungsmitglieder des *epilepsie bundes-elternverbandes* (e. b. e. e. V.; [9]) und seit 2002 ist sie verantwortliche Redakteurin der Zeitschrift. 2003 übernahm sie die Leitung der Geschäftsstelle des e. b. e., in dessen Vorstand sie seitdem tätig ist, anfänglich als Schriftführerin, seit 2006 als 1. Vorsitzende. Zu ihren Aufgaben gehört u. a. die Beratung von Eltern mit epilepsiekranken Kindern, Schulungen für Lehrkräfte, Erzieher, Schulbegleiter und andere pädagogische und soziale Berufsgruppen in Kindergärten und Schulen, Organisation von Veranstaltungen (z. B. Fachkonferenzen, Familienwochenenden, Seminare), Erstellen von Informationsmaterial nicht nur für Kinder, sondern auch für deren Eltern und Geschwister.

Von 2007–2008 nahm sie an der Weiterbildung für Fachkräfte im Sozial- und Gesundheitswesen (Epilepsie-Fachassistenz und Epilepsie-Fachberatung) in Bethel teil. Seit 2008 ist sie als Patientenvertreterin zum Thema Epilepsie beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA; dem höchsten Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung im deutschen Gesundheitswesen) akkreditiert, seit 2017 auch für den Arzneimittelausschuss. In den Jahren 2008 und 2009 vertrat sie die Patienteninteressen bei den Beratungen zum § 116b (Ambulante Behandlung im Krankenhaus. Richtlinie nach § 116b SGB V/ Anlage 3 (Anfallsleiden) [10]. In den Jahren 2013 und 2014 war sie an der Bearbeitung der S3-Leitlinie „Therapie der Blitz-Nick-Salaam-Epilepsie (West-Syndrom)" der Gesellschaft für Neuropädiatrie [11] beteiligt.

Der Epilepsie-Bundes-Elternverband finanziert sich über Mitgliedsbeiträge sowie finanzielle Zuschüsse von Krankenkassen und Spenden und gibt inzwischen, zusammen mit dem Landesverband Epilepsie Bayern e. V. den „epiKurier" heraus. Die Ziele bestehen u. a. in der Unterstützung und Begleitung von Eltern mit epilepsiekranken Kindern, auch unabhängig von einer Mitgliedschaft im Verband oder einer angeschlossenen Selbsthilfegruppe. Ein Schwerpunkt ist dabei die Informations- und Öffentlichkeitsarbeit, nicht nur durch individuelle Beratung und Aufklärung der Eltern, in Kindergärten und Schulen, sondern auch durch transparente und verständliche medizinische Informationen für alle Beteiligten in Form von Flyern, Kinderbüchern, Filmen, Periodika und Broschüren. Alle Materialien werden kostenlos versandt; über Spenden freut man sich natürlich.

So konnte der e. b. e. das Projekt Epilepsie-Feuerwehr [12] in Kooperation mit dem Sozialpädiatrischen Zentrum der Kinderklinik Dortmund und krankenkassengefördert durch die „BundesInnungskrankenkasse Gesundheit (kurz: BIG direkt gesund) entwickeln und führt es auch nach Auslauf der Förderung weiter. Das Projekt umfasst die Option, telefonisch Kontakt aufzunehmen, um Beratungstermine zuhause oder in Kliniken zu vereinbaren. Auch Lehrer, Erzieher, Betreuer usw. können das Angebot in Anspruch nehmen. Alle Beraterinnen sind selbst Mütter erkrankter Kinder, z. T. mit Ausbildung zur Epilepsie-Fachberaterin, und können aus eigener Erfahrung die Probleme und Fragen betroffener Eltern gut nachvollziehen.

Als Film- bzw. Videoprojekt des e. b. e. seien der Aufklärungsfilm „Aus heiterem Himmel" zum Thema Epilepsie von Kindern mit Kindern für Kinder mit Epilepsie und „Achterbahn"



Abb. 2 ▲ Toto geht in die Röhre (Bildquelle: https://www.epilepsie-elternverband.de/material/toto-geht-in-die-roehre/



© Stiftung Michael

Abb. 3 ▲ Frau Susanne Fey, Heinz Bühler und Günter Krämer bei der Preisverleihung auf der „Dreiländertagung" der DGfE in Basel (8.5.–11.05.2019)

erwähnt, in dem Kinder mit Epilepsie authentisch und unverkrampft erzählen, was sie sich wünschen, was sie machen, wie sie ihre Anfälle erleben und was sie nervt.

Darüber hinaus hat der e. b. e. zahlreiche Bücher und Infomaterialien zum Thema Epilepsie herausgegeben (die ersten 4 in Kooperation mit dem Landesverband Epilepsie Bayern):

- Carla – Ein Bilderbuch
- Hallo, ich bin Paul
- Epilepsie? – Bleib cool!
- Prinzessin Epilepsia
- Erste Hilfe – Kinderleicht erklärt
- Erste Hilfe in Bildern
- Der Epi-Surfer
- Toto und Rolando
- Toto und das EEG
- Toto geht in die Röhre

Nachdem bei Kindern mit Epilepsie mehrere, für die Diagnostik und Therapie wichtige medizinische Untersuchungen nötig sind (insbesondere EEG und Magnetresonanztomographie) die nicht wenigen von ihnen Angst machen, ist es sehr zu begrüßen, dass der e. b. e. hierzu kindgerechte Hilfs- und Informationsangebote zur Verfügung stellt.

Der Protagonist Toto (**Abb. 2**) ist etwa sieben Jahre alt, hat Epilepsie, spricht mehrere Sprachen und ist ein hervorragender Informationsträger, um Kinder auf solche Untersuchungen vorzubereiten. Das mehrsprachige, integrative und der Angst entgegenwirkende Konzept hat uns überzeugt. Erhältlich sind der Epi-Surfer in Englisch, Arabisch, Türkisch, Polnisch und Russisch, Toto und das EEG in Englisch, Arabisch, Türkisch, Polnisch und Russisch; Toto geht in die Röhre in Englisch und Arabisch. Die übersetzten Materialien erleichtern vor allem Eltern, die Probleme mit der deutschen Sprache haben, die Aufklärung über die Erkrankung. Die Texte in der jeweiligen Muttersprache stellen sicher, dass Eltern und Kinder wissen, was Epilepsie bedeutet und was auf sie zukommt.

Die Frage, was ihr an ihrer Tätigkeit Freude macht, beantwortet Frau Fey damit, dass diese so vielseitig sei, neben der Beratung von Eltern und der Schulung von Personal in Schulen und Kitas sowie dem Einarbeiten in Unterlagen für den G-BA und dort die Vertretung der Patienten- und Angehörigensicht, der Aktivität in verschiedenen Epilepsie-Netzwerken und dem Schreiben von Artikeln für den „epiKurier" insbesondere auch in der Arbeit mit einem tollen, engagierten Team, mit dem sie auch einmal „politisch unkorrekt" und ironisch mit sarkastischem Einschlag reden könne. Wenn Sie nach einer Beratung oder Schulung eine positive Rückmeldung bekomme, dass sie helfen konnte, ein Problem zu lösen, sei sie glücklich.

Die Themenpalette der von ihr verfassten Artikel reicht von Erfahrungen mit Re-Importen in der Apotheke, Festhalten und Loslassen epilepsiekranker Kinder durch die Eltern, Informationen für Schüler, Lehrkräfte und andere pädagogische und soziale Berufsgruppen in Schule und Kitas über Epilepsie, der Teilnahme von Laien an Fortbildungsveranstaltungen für Ärzte, die Einreichung einer Petition zur Änderung des 2010 eingeführten Arzneimittelneuordnungsgesetzes (AMNOG) mit dem Ziel einer Erweiterung des Zusatznutzens beim Deutschen Bundestag und Vortragen des Anliegens 2016 beim Petitionsausschuss in Berlin bis hin zur Verabschiedung des GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetzes (AMVSG) 2017. Auf dessen Grundlage konnten für neue Antiepileptika ohne belegten Zusatznutzen zwischen den pharmazeutischen Unternehmen und der gesetzlichen Krankenversicherung wieder vernünftige Erstattungsbeträge vereinbart werden. Darüber hinaus ist die Information über das SUDEP-Syndrom eines ihrer zentralen Anliegen, was auch durch ihren Beitrag zur soeben erschienenen Informationsschrift der Stiftung Michael [13] verdeutlicht wird.

Auch im Namen von Herren Dr. Matthias Ried als Vertreter der Familie Ried und beratendes Mitglied sowie Dr. Heinz Bühler als Vorstand und Vertreter des Stiftungsrates der Stiftung Michael gratulieren wir herzlich zur Auszeichnung mit dem Sibylle-Ried-Preis 2019 (**Abb. 3**). Wir wünschen Frau Fey und ihrem Team, dass die Auszeichnung dazu beitragen wird, den epilepsie-bundes-elternverband und auch Toto sowie die vielen anderen Angebote noch bekannter zu machen.

Günter Krämer, Ingrid Coban und Gerd Heinen

Bemerkung: Aus Gründen der Lesbarkeit verzichten wir darauf, geschlechtsspezifische Formulierungen zu verwenden. Soweit personenbezogene Bezeichnungen nur in männlicher Form angeführt sind, beziehen sie sich auf Frauen und Männer in gleicher Weise.

Referenzen:

1. Ried S, Specht U, Thorbecke R, et al (2001) MOSES: an educational program for patients with epilepsy and their relatives. Epilepsia. 42(Suppl 3) 76–80
2. Ried S, Beck-Mannagetta G. Epilepsie und Kinderwunsch (Epilepsie-Berichte, Band 2). Berlin, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1995; letzte Auflage: Ried S, Beck-Mannagetta G, neu bearbeitet von Rating D, Schmitz B, Bauer J. Epilepsie und Kinderwunsch. 3., unveränderte

Auflage. Stuttgart – New York, G. Thieme 2001; englische Ausgabe: Ried S, Beck-Mannagetta G. Epilepsy, Pregnancy and the Child. Berlin – Vienna, Blackwell Science 1996
3. Ried S, Schüler G. Epilepsie. Vom Anfall bis zur Zusammenarbeit. Berlin – Wien, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1993; letzte Auflage: Ried S, Schüler G. Epilepsie. Vom Anfall bis zur Zusammenarbeit. 2. Auflage. Berlin – Wien, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1997; Ausgabe für Österreich: Ried S, Schüler G, Luef G. Epilepsie. Vom Anfall bis zur Zusammenarbeit. Berlin – Wien, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1996; Ausgabe für die Schweiz: Ried S, Schüler G. Epilepsie. Vom Anfall bis zur Zusammenarbeit. Berlin – Wien, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1996
4. Ried S, Siemes H. Tagebuch E (Epilepsie). Berlin – Wien, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1996; letzte Auflage: Ried S. Siemes H. Tagebuch E (Epilepsie). 2. Auflage. Berlin – Wien, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1997
5. Siemes H, Ried S, Bedürftig F. Jugend-Tagebuch Epilepsie. Berlin – Wien, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1997
6. Ried S, Göcke K, Specht U, et al. Leben mit Epilepsie. Er-Arbeitungsbuch zu MOSES – Modulares Schulungsprogramm Epilepsie. Berlin – Wien, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1998; letzte Auflage als Ko-Autorin (posthum): Ried S, Baier H, Dennig D, et al. MOSES – Erarbeitungsbuch. Modulares Schulungsprogramm Epilepsie. 2. Auflage. Bielefeld, Bethel-Verlag 2005
7. https://www.moses-schulung.de/moses/die-idee/
8. https://www.epikurier.de/home
9. https://www.epilepsie-elternverband.de
10. https://www.g-ba.de/beschluesse/756/
11. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-022l_S3_Blitz_Nick_Salaam_Epilepsie_2014-10.pdf
12. https://www.epilepsie-elternverband.de/projekte/epilepsie-feuerwehr/
13. Dennig D, May T. SUDEP. Plötzlicher, unerwarteter Tod bei Epilepsie. Stiftung Michael Informationen zur Epilepsie. Bonn, Stiftung Michael (in Kooperation mit dem Bethel-Verlag, Bielefeld) 2019

Was ein Stipendium der Stiftung Michael doch bewirken kann!

Ein Focused Michael Fellowship Stipendium (FMF-Stipendium) als Türöffner für eine längerfristige Kooperation eines Kollegen der Universität Oslo mit dem Epilepsie-Zentrum in Bonn

Wie bereits mehrfach dargelegt ist das FMF-Stipendien-Programm das jüngste Kind in der Reihe der Stipendien-Programme der Stiftung Michael. Erstaunlicherweise werden die dafür zur Verfügung gestellten Mittel immer noch nicht vollständig ausgeschöpft. Die Einzelheiten zu diesem Programm können der Website der Stiftung unter www.stiftung-michael.de → Fortbildung → Stipendien → Focused Michael Fellowships entnommen werden.

Der anbei wiedergegebene Bericht des Kollegen PD Dr. Pitt Niehuismann von der Universität in Oslo ist ein besonders erfreulicher Beleg für die Sinnhaftigkeit dieses Spendentopfes.

In diesem Bericht verweist er u. a. darauf, dass er über seine Arbeit im Institut für Neuropathologie der Universität Bonn (unter der Supervision von Prof. Dr. A. J. Becker) dort auch die Gelegenheit hatte über seine Forschungstätigkeit berichten zu können (in Anwesenheit von Dr. Bühler; Vorstand der Stiftung Michael, den das ganz besonders gefreut haben muss) – und dass in diesem Zusammenhang die Unterstützung, welche er durch die Stiftung Michael erhalten hat, in einem Artikel des Bonner Universitätsmagazins „forsch" sehr positiv hervorgehoben wird (Bonner Universitätsmagazin, Sommer 2019, Seiten 20,21).

Zitat aus dem Artikel: *Aus dem Gastaufenthalt wird nun eine dauerhafte Kooperation zwischen den Neuropathologen in Oslo und in Bonn. „Wir werden weiter intensiv zusammenarbeiten und neu Erkenntnisse auswerten" kündigt Neuropathologe Becker an. Von daher hat die Stiftung Michael eine Brücke gebaut. Becker: „Die Stiftung spielt eine ganz große Rolle für die Epileptologie in Deutschland und darüber hinaus. Sie trägt die Erkrankung Epilepsie in die Gesellschaft und stärkt Projekte, die Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung in die Klinik hineinbringen".*

Abschluss-Bericht Focused Michael Fellowship – Programm Forschungsaufenthalt in Bonn

Molekularpathologische Untersuchung pädiatrischer Gehirntumoren

Im Rahmen meines Aufenthaltes am Bonner Institut für Neuropathologie zwischen dem 2. April 2019 und dem 19. Mai 2019 habe ich mich der molekularpathologischen Analyse von pädiatrischen Gehirntumoren gewidmet. Bei vielen Tumoren handelte es sich um sogenannte Langzeit-Epilepsie assoziierte-Tumoren (LEAT). Die molekularpathologischen Untersuchungen wurden in Bonn durchgeführt, da mir die entsprechenden Untersuchungsmöglichkeiten in Oslo nicht zur Verfügung stehen. Als Deutsches Hirntumor-Referenzzentrum und aufgrund der traditionell engen Zusammenarbeit mit der Klinik für Epileptologie besitzt das Institut für Neuropathologie in Bonn eine außergewöhnliche Expertise in der molekularen Diagnostik von LEATs und anderer pädiatrischer Hirntumoren. Die Zielsetzung bestand darin, einerseits die in Oslo gestellte Diagnose zu verifizieren und eine mögliche Subtypisierung vorzunehmen. Andererseits wollte ich aber auch meine eigene Expertise verbessern, um zukünftig diese Untersuchungen auch in Norwegen durchführen zu können.

Soweit die Biopsiequalität und Quantität es zuließ, wurden an allen ausgewählten Gewebeproben zumindest zwei umfassende molekularpathologische Untersuchungsmethoden durchgeführt. Hierbei handelt es sich um die sogenannte „nanoString nCounter"-Technologie (Nanostring) sowie die sogenannte „Molecular inversion probe"-Technologie (MIP). Die Nanostringmethode ist eine Untersuchung auf RNA-Niveau, die neben der Expressionsanalyse spezifischer Gene auch die Identifikation zahlreicher Gen-Fusionen ermöglicht. Bei der MIP-Technologie handelt es sich um eine DNA-basierte Genomweite Analysemöglichkeit der Genkopien und Alleldistribution. Gemeinsam ist beiden Methoden, dass sie im Allgemeinen gut an formalinfixierten und in Paraffin eingebetteten Proben (FFPE) funktionieren. An solchen FFPE-Proben werden auch die diagnostischen Routine-Untersuchungen durchgeführt, so dass solche Proben häufig für retrospektive Analysen zur Verfügung stehen. RNA-Expression, Genfusionen sowie Genaberrationen wiederum sind teilweise

spezifisch für einzelne Tumorentitäten und erlauben in manchen Fällen sogar Vorhersagen des wahrscheinlichen Krankheitsverlaufes. Letztgenanntes gilt allerdings vornehmlich für höhergradige Gehirntumoren, wie Medulloblastome, die im untersuchten Kollektiv pädiatrischer Gehirntumoren neben den oben erwähnten LEATs einen weiteren Schwerpunkt bilden. Zusätzlich wurden die histologischen und immunhistochemischen Routinepräparate der Tumoren zusammen mit den erfahrenen Kollegen des Bonner Instituts für Neuropathologie mikroskopiert und diskutiert.

Am 10. April hatte ich die Möglichkeit den äußerst interessanten Vortrag von Frau Dr. Angelina Kakooza-Mwesige (Department of Paediatrics & Child Health, Makerere University College of Health Sciences, Kampala, Uganda) mit dem Titel „The role of neuroinflammation and neuroinfection in epileptogenesis. What is the milieu in sub Saharan Africa?“ hören zu können. Das anschließende informelle Abendessen mit Frau Dr. Kakooza-Mwesige, Herrn Professor Dr. Surges, Herrn Professor Dr. Becker sowie mehreren wissenschaftlichen Mitarbeitern aus dem Labor Becker war sehr informativ und von einer freundschaftlichen Atmosphäre getragen.

Am 13. Mai durfte ich selber im Seminarraum der Klinik für Epileptologie einen Vortrag mit dem Titel „Epilepsie-assoziierte Tumoren – neuropathologischer Status und Perspektiven“ halten, erfreulicher Weise in Anwesenheit von Herrn Dr. Bühler.

In diesem Zusammenhang erschien auch ein Artikel im Universitätsmagazin „forsch“, welcher die Unterstützung durch die Stiftung Michael hervorhebt.

Naturgemäß ließen sich nicht alle molekularpathologischen Untersuchungen während meines Aufenthaltes abschließen, da z. B. bei einzelnen Analysen Wiederholungen der DNA/RNA Isolierung notwendig waren. Zwischenzeitlich liegen die Ergebnisse aber ganz überwiegend vor. Bei drei Biopsien fanden sich bei den molekularpathologischen Analysen Genfusionen, die bei den jeweiligen Fällen vorher nicht bekannt waren. Bei einem dieser Fälle führte der Nachweis der Fusion zu einer Diagnoseveränderung. Weiterhin fanden sich spezifische Deletionen (CDKN2A) die prognostische Aussagen zulassen, sowie eine Genamplifikation, die ein potentielles Ziel bei einer personifizierten Therapie darstellen kann. Der Nachweis spezifischer chromosomaler Aberrationen bei zwei weiteren Fällen, erlaubt die Verifizierung der zuvor etwas unsicheren Diagnose.

Hinsichtlich der ursprünglichen Zielsetzung kann festgehalten werden, das die Verifizierung (in einem Fall Falsifizierung) und Subtypisierung der ursprünglichen Diagnosen gelungen ist. Meine persönliche Expertise in molekularpathologischen Untersuchungen hat sich ganz sicher verbessert. Aktuell laufen Gespräche innerhalb der Abteilung für Pathologie des Universitätskrankenhauses Oslo, inwieweit finanzielle und strukturelle Möglichkeiten bestehen auch hier Nanostring- und MIP-Analysen durchzuführen. Eine Implementierung dieser Analysen in die Routineabläufe wäre sowohl für die diagnostische Genauigkeit als auch für wissenschaftliche Zielsetzungen äußerst hilfreich.

Mein abschließender Dank gilt der Stiftung Michael für das Stipendium und den Kollegen des Instituts für Neuropathologie und der Klinik für Epileptologie für die kompetente und freundschaftliche Unterstützung vor, während und nach meinem persönlichen Aufenthalt in Bonn.

Pitt Niehusmann
Oslo der 23.07.2019

Wieder einmal – Deadlines für VIREPA-Kurse der ILAE und für die Beantragung finanzieller Unterstützung durch die Stiftung Michael beachten!

Seit Anfang Oktober 2019 kann man sich für die Teilnahme an Anfang Januar 2020 beginnende ILAE – VIREPA-Kurse (I: EEG in the Diagnosis and Management – Pediatric; II: EEG in the Diagnosis and Management – Basic) bei der ILAE bewerben.

Die Kurse sind begehrt – und die Anzahl der Teilnehmer ist beschränkt!!!

Für jüngere Kollegen bietet sich u. U. die Möglichkeit eine finanzielle Unterstützung durch die Stiftung Michael zu erhalten. Näheres unter www.stiftung-michael.de → Fortbildung → Stipendien → VIREPA Studium. **Die Deadline für die Beantragung eines VIREPA-Stipendiums der Stiftung Michael ist der 3. Januar 2020.**

Wenn Sie auf der Seite *VIREPA Studium* den Button VIREPA 2019–20 anklicken werden Sie auf die entsprechende Seite der ILAE geführt.

„Gargnano“ wird immer begehrter!



© Catlinafilm, Katzorke & Schöwerling

Das alljährliche Praxisseminar der Stiftung Michael in Gargnano am Westufer des Sees muss nicht mehr hervorgehoben werden. Seine Beliebtheit und Wertschätzung zeigt sich u. a. daran, dass für das Seminar in 2020 (es findet in der Zeit vom 23. September – 26. September statt, also in einer Zeit, in der es am Gardasee besonders schön sein kann), bereits die Hälfte der Teilnehmerplätze vergeben ist.

Vielleicht wissen das noch nicht alle: jüngere Kollegen (bis zum Alter von 32 Jahren) können ein Stipendium für die Teilnahme am Praxisseminar erhalten; dies ist auf 5 Stipendien begrenzt.

Weiteres bitte der Website der Stiftung entnehmen: www.stiftung-michael.de → Fortbildung → Praxisseminar

Last – But Not Least

Wir suchen (dringend) eine Halbtags-Bürokraft für das Büro der Stiftung Michael in Bonn. Interessenten für diese Tätigkeit können sich per Mail über die Mail-Adresse buehler@stiftung-michael.de an die Stiftung wenden, um sich über die Anforderungen und Arbeitsbedingungen informieren zu lassen.